Münster 1935 No 156 Med DiSS

**Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)**

Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

# Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Veronal, Phanodorm, Evipan, Rutonal, Luminal, Prominal und Phenylpropylbarbitursäure auf den Phosphatstoffwechsel

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von

**Fritz Röhle, Zahnarzt**

aus Hagen / Westf.

1934

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. P. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547224_0213

## Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Veronal, Phanodorm, Evipan, Rutonal, Luminal, Prominal und Phenylpropyl-barbitursäure auf den Phosphatstoffwechsel.

In Arbeiten von Brinkamp[1]) und Weber[2]) wurde der Nachweis erbracht, daß die Schlafmittel der Barbitursäurereihe stark auf den Kohlenhydratabbau im Gewebe einwirken. Die Giftwirkung nimmt durch Verlängerung der aliphatischen Seitenketten zu, wesentlich stärker durch Einführung von zyklischen Gruppen, die sich von dem Benzol und dem Zyklohexan, das ist hydriertes Benzol, herleiten. Das Milchsäurebildungsvermögen der Organe ist gegenüber der Einwirkung der Schlafmittel nicht in gleicher Weise empfindlich. Es kommt ganz darauf an, um welche Kohlenhydrate es sich handelt, die in Milchsäure überführt werden sollen. Der Stärke- bzw. Glykogenabbau durch den Skelettmuskel wird besonders stark durch die Konzentrationen der Barbitursäuren in Mitleidenschaft gezogen, die der errechneten therapeutischen Konzentration entsprechen. Stärkere Verdünnungen und höhere Konzentrationen setzen die Milchsäurebildung weit schwächer herab, können sie unter Umständen sogar steigern. Der Glukoseabbau durch Herzmuskelgewebe verhält sich den Giften gegenüber anders. Hier treten die niedrigsten Milchsäurewerte bei der höchsten Konzentration der Barbitursäuren auf. Bei starken Verdünnungen sind die Milchsäurewerte erhöht. Die Umwandlung der Stärke in Zucker durch Lebergewebe wird durch die Barbitursäure mit aliphatischer Seitenkette kaum beeinflußt, durch Barbitursäure mit zyklischen Ringen dagegen gesteigert.

Ueber den feineren Mechanismus der Giftwirkung sagen diese Versuche nichts aus, da nur das Endprodukt der Zuckerspaltung

[1]) B. Brinkamp: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.
[2]) H. Weber: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.

die Milchsäure bzw. die Hexosen bestimmt wurde. Bekanntlich geht der Abbau der Nährstoffe im Gewebe in Stufen vor sich in der Weise, daß eine ganze Reihe von fermentativen Zwischenvorgängen durchlaufen werden, die sämtlich durch Gifte beschleunigt oder verlangsamt werden können. Beim Glykogenabbau müssen wir zunächst an die Vorgänge denken, die das Glykogenmolekül über zunächst nicht reduzierende Kohlenhydrate in reduzierende Zucker überführen. Man bezeichnet dieses Ferment als Glykogenase oder Gewebsamylase, auch als diastatischen Fermentkomplex, da es sich nicht um ein einheitliches Ferment, sondern um eine Reihe von Fermenten handelt. Die reduzierenden Zucker können erst weiter abgebaut werden, wenn sie mit Phosphorsäure verestert sind. Diese Veresterungsreaktion ist das Werk der Gewebsphosphatesen. Der so durch die Tätigkeit der Phosphatesen entstandene Zuckerphosphorsäureester wird wiederum durch besondere Fermente, Gewebsphosphatasen, gespalten. Es entsteht dabei anorganisches Phosphat und eine labile Hexose, die dann sehr leicht in zwei Moleküle Triosen zerfällt, die schließlich in Milchsäure umgewandelt werden können. In der Leber entsteht als Endprodukt der Glykogenspaltung Glukose, die mit der in den übrigen Organen geschilderten Hexose chemisch und biologisch nicht übereinstimmt. Es gibt also zwei verschiedene Wege des Glykogenabbaus. Der Abbaumechanismus der Glukose ist in den tieferen Stufen ähnlich mit Ausnahme im Hirn-, Lunge- und Retinagewebe, in denen eine Veresterung der Glukose nicht stattfindet. Der Phosphatstoffwechsel ist, wie soeben beschrieben, mit dem Kohlenhydratstoffwechsel aufs engste verbunden, der Zuckerabbau ist ohne Phosphat unmöglich.

Es war die Aufgabe der folgenden vorliegenden Versuche Untersuchungen über den Kohlenhydratabbau unter der Einwirkung der Barbitursäuren zu ergänzen. Sie haben zum Gegenstande die Beeinflussungen der Zuckerphosphorsäureesterspaltung durch die genannten Barbitursäuren. Als leicht zugängliche organische Phosphorsäureester wurden Hexosediphosphorsäure, die mit der Harden-Young'schen Säure identisch ist und im Wesentlichen Fruktosediphosphorsäure ist und $\beta$-Glyzerinphosphorsäure untersucht. Die Säuren wurden in Form ihrer Natriumsalze angewandt. Die aus Muskel bislang als einzige isolierte Zuckerphosphorsäure ist die Hexosemonophosphorsäure (Embden-Ester). Da dieser Ester nur sehr schwer erhältlich ist und seine Reindarstellung mit großen Kosten verbunden ist, mußte von der Untersuchung dieser Säure Abstand genommen werden.

Das durch die Tätigkeit der Phosphatasen aus den Phosphatestern abgespaltene anorganische Phosphat wurde nach der im hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnung kolorimetrisch im Trichloressigsäurefiltrat bestimmt. Alle Phosphatwerte sind in mg % P angegeben. Der direkte Versuch wurde sofort zu Versuchsbeginn enteiweißt, alle übrigen Versuche nach vierstündiger Digestion im Thermostaten bei 38°. Der Nullversuch enthielt keine weiteren Zusätze. Die Differenz der P-Werte vom Null- und Direkt-Versuch gibt die P-Mengen an, die aus den im Gewebe vorhandenen organischen Phosphorsäuren abgespalten sind. Es handelt sich vor allen Dingen um die Kreatinphosphorsäure (Phosphagen), die Adenylsäure und die Hexosemonophosphorsäure. Geprüft wurden folgende Barbitursäuren, die in den Tabellen durch römische Ziffern gekennzeichnet sind.

1. Zum Vergleich Diaethylbarbitursäure (Veronal) (I),
2. Zyklohexenyl-aethyl-barbitursäure (Phanodorm) (VII),
3. Zyklohexenyl-methyl-N-methyl-barbitursäure (Evipan) (VIII),
4. Phenylmethylbarbitursäure (Rutonal) (IX),
5. Phenylaethylbarbitursäure (Luminal) (X),
6. Phenylaethyl-N-methylbarbitursäure (Prominal) (XI),
7. Phenylpropylbarbitursäure (XII).

Die im Wasser nur sehr schwer löslichen Säuren wurden durch Ueberführung in die Natriumsalze in Lösung gebracht und in dieser Form zu den Versuchen benutzt. Die Konzentration der Barbitursäuren in den Versuchsansätzen ist in den Tabellen angegeben.

## Versuchserie I.

Die folgenden Versuche behandeln die Einwirkung der Schlafmittel auf die Zerlegung der Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure durch den Skelettmuskel von Hund und Rind.

Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle 1 und 2 zusammengefaßt.

Aus dem Versuch geht hervor, daß alle Barbitursäuren die Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphat beeinflussen. Die

Tabelle 1 Muskel: Hexosediphosphat

Versuch 1: Hund — Versuch 2: Rind

| Versuchsanordnung | | mg % P | | mg % P-Abspaltung | | % P-Abspaltung | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Direkter Versuch | | 133 | 124 | — | — | — | — |
| Nullversuch | | 148 | 133 | — | — | — | — |
| Kontrollversuch | | 333 | 276 | 185 | 143 | 100 | 100 |
| I | $1.10^{-8}$ | 340 | 286 | 193 | 153 | 103 | 107 |
| | $1.10^{-7}$ | 356 | 267 | 208 | 134 | 112 | 94 |
| | $1.10^{-6}$ | 372 | 267 | 224 | 134 | 121 | 94 |
| | $1.10^{-5}$ | 340 | 267 | 192 | 134 | 103 | 94 |
| | $1.10^{-4}$ | 348 | 276 | 200 | 143 | 108 | 100 |
| | $1.10^{-3}$ | 356 | 296 | 208 | 163 | 112 | 114 |
| VII | $1.10^{-8}$ | 296 | 286 | 148 | 153 | 79 | 107 |
| | $1.10^{-7}$ | 372 | 296 | 224 | 163 | 121 | 114 |
| | $1.10^{-6}$ | 326 | 296 | 178 | 163 | 96 | 114 |
| | $1.10^{-5}$ | 314 | 296 | 166 | 163 | 90 | 114 |
| | $1.10^{-4}$ | 364 | 296 | 216 | 153 | 116 | 107 |
| | $1.10^{-3}$ | 372 | 296 | 224 | 103 | 121 | 114 |
| VIII | $1.10^{-8}$ | 320 | 258 | 172 | 125 | 93 | 87 |
| | $1.10^{-7}$ | 340 | 308 | 192 | 175 | 104 | 122 |
| | $1.10^{-6}$ | 356 | 286 | 208 | 153 | 112 | 107 |
| | $1.10^{-5}$ | 356 | 296 | 208 | 163 | 112 | 114 |
| | $1.10^{-4}$ | 348 | 308 | 200 | 175 | 108 | 122 |
| | $1.10^{-3}$ | 314 | 296 | 166 | 163 | 90 | 114 |
| IX | $1.10^{-8}$ | 356 | 276 | 208 | 143 | 112 | 100 |
| | $1.10^{-7}$ | 348 | 296 | 200 | 163 | 108 | 114 |
| | $1.10^{-6}$ | 348 | 267 | 200 | 134 | 108 | 94 |
| | $1.10^{-5}$ | 326 | 296 | 178 | 163 | 96 | 114 |
| | $1.10^{-4}$ | 340 | 286 | 192 | 153 | 104 | 107 |
| | $1.10^{-3}$ | 356 | 296 | 208 | 163 | 112 | 114 |
| X | $1.10^{-8}$ | 340 | 296 | 192 | 163 | 104 | 114 |
| | $1.10^{-7}$ | 340 | 286 | 192 | 153 | 104 | 107 |
| | $1.10^{-6}$ | 348 | 286 | 200 | 153 | 108 | 107 |
| | $1.10^{-5}$ | 348 | 286 | 200 | 153 | 108 | 107 |
| | $1.10^{-4}$ | 348 | 285 | 200 | 153 | 108 | 107 |
| | $1.10^{-3}$ | 356 | 296 | 208 | 163 | 112 | 114 |
| XI | $1.10^{-8}$ | 314 | 276 | 166 | 143 | 90 | 100 |
| | $1.10^{-7}$ | 326 | 258 | 178 | 125 | 96 | 87 |
| | $1.10^{-6}$ | 291 | 267 | 143 | 134 | 77 | 94 |
| | $1.10^{-5}$ | 250 | 267 | 102 | 134 | 55 | 94 |
| | $1.10^{-4}$ | 333 | 276 | 185 | 143 | 100 | 100 |
| | $1.10^{-3}$ | 320 | 276 | 172 | 143 | 93 | 100 |
| XII | $1.10^{-8}$ | 308 | 258 | 160 | 125 | 87 | 87 |
| | $1.10^{-7}$ | 296 | 286 | 148 | 153 | 80 | 107 |
| | $1.10^{-6}$ | 320 | 286 | 172 | 153 | 93 | 107 |
| | $1.10^{-5}$ | 246 | 276 | 98 | 143 | 53 | 100 |
| | $1.10^{-4}$ | 308 | 286 | 160 | 153 | 87 | 107 |
| | $1.10^{-3}$ | 348 | 286 | 200 | 153 | 108 | 107 |

Tabelle 2 Muskel: Glyzerinphosphat

Versuch: Rind

| Versuchsanordnung | | mg % P | | mg % P-Abspaltung | | % P-Abspaltung | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Direkter Versuch | | 74 | 78 | — | — | — | — |
| Nullversuch | | 125 | 121 | — | — | — | — |
| Kontrollversuch | | 161 | 160 | 36 | 39 | 100 | 100 |
| I | $1.10^{-8}$ | 148 | 145 | 23 | 24 | 63 | 62 |
| | $1.10^{-7}$ | 154 | 151 | 29 | 30 | 79 | 77 |
| | $1.10^{-6}$ | 157 | 154 | 32 | 33 | 88 | 85 |
| | $1.10^{-5}$ | 151 | 151 | 26 | 30 | 72 | 76 |
| | $1.10^{-4}$ | 151 | 148 | 26 | 27 | 72 | 69 |
| | $1.10^{-3}$ | 154 | 151 | 29 | 30 | 79 | 77 |
| VII | $1.10^{-8}$ | 151 | 131 | 26 | 10 | 72 | 26 |
| | $1.10^{-7}$ | 145 | 140 | 20 | 19 | 55 | 49 |
| | $1.10^{-6}$ | 148 | 151 | 23 | 30 | 63 | 76 |
| | $1.10^{-5}$ | 160 | 148 | 35 | 27 | 96 | 69 |
| | $1.10^{-4}$ | 151 | 140 | 26 | 19 | 72 | 49 |
| | $1.10^{-3}$ | 151 | 151 | 26 | 30 | 72 | 76 |
| VIII | $1.10^{-8}$ | 167 | 140 | 42 | 19 | 115 | 49 |
| | $1.10^{-7}$ | 167 | 145 | 42 | 24 | 115 | 62 |
| | $1.10^{-6}$ | 170 | 138 | 45 | 17 | 123 | 44 |
| | $1.10^{-5}$ | 148 | 143 | 23 | 22 | 63 | 56 |
| | $1.10^{-4}$ | 157 | 138 | 32 | 17 | 88 | 44 |
| | $1.10^{-3}$ | 154 | 138 | 29 | 17 | 79 | 44 |
| IX | $1.10^{-8}$ | 154 | 167 | 29 | 46 | 79 | 118 |
| | $1.10^{-7}$ | 163 | 163 | 38 | 43 | 104 | 108 |
| | $1.10^{-6}$ | 163 | 163 | 38 | 42 | 104 | 108 |
| | $1.10^{-5}$ | 157 | 170 | 32 | 49 | 88 | 125 |
| | $1.10^{-4}$ | 163 | 170 | 38 | 49 | 104 | 125 |
| | $1.10^{-3}$ | 163 | 163 | 38 | 42 | 104 | 108 |
| X | $1.10^{-8}$ | 157 | 170 | 32 | 49 | 88 | 125 |
| | $1.10^{-7}$ | 145 | 163 | 20 | 42 | 55 | 108 |
| | $1.10^{-6}$ | 163 | 163 | 38 | 42 | 104 | 108 |
| | $1.10^{-5}$ | 167 | 163 | 42 | 42 | 115 | 108 |
| | $1.10^{-4}$ | 170 | 160 | 45 | 39 | 123 | 100 |
| | $1.10^{-3}$ | 167 | 154 | 42 | 33 | 115 | 85 |
| XI | $1.10^{-8}$ | 151 | 160 | 26 | 39 | 72 | 100 |
| | $1.10^{-7}$ | 167 | 167 | 42 | 46 | 115 | 113 |
| | $1.10^{-6}$ | 148 | 148 | 23 | 27 | 63 | 69 |
| | $1.10^{-5}$ | 160 | 157 | 35 | 36 | 96 | 92 |
| | $1.10^{-4}$ | 160 | 160 | 35 | 39 | 96 | 100 |
| | $1.10^{-3}$ | 151 | 151 | 26 | 30 | 72 | 76 |
| XII | $1.10^{-8}$ | 145 | 154 | 20 | 33 | 55 | 85 |
| | $1.10^{-7}$ | 151 | 151 | 26 | 30 | 72 | 76 |
| | $1.10^{-6}$ | 154 | 157 | 29 | 36 | 79 | 92 |
| | $1.10^{-5}$ | 154 | 154 | 29 | 33 | 79 | 85 |
| | $1.10^{-4}$ | 154 | 151 | 29 | 30 | 79 | 76 |
| | $1.10^{-3}$ | 140 | 145 | 15 | 34 | 41 | 87 |

Wirkungsstärke der einzelnen Barbitursäuren schwankt bei den einzelnen Barbitursäuren sehr stark. Allgemeine Gesetzmäßigkeiten für sämtliche Schlafmittel lassen sich nicht ableiten, da jede Barbitursäure verschieden wirkt. Hundemuskulatur und Rindermuskulatur arbeiten nicht übereinstimmend. Die Ausschläge in den P-Werten sind im allgemeinen nicht sehr groß. Am stärksten wird die Wirksamkeit der Hexosediphosphatase durch das Prominal (XI) geschädigt. Das Prominal ist ein Luminal (X), das eine Methylgruppe und zwar am Stickstoff substituiert mehr enthält als das Luminal. Das Luminal hat hingegen die Phosphatabspaltung in allen Fällen leicht gesteigert. Durch geringe Veränderung im chemischen Bau ist die fördernde Wirkung des Luminals in eine Hemmung umgeschlagen. Die Hemmung der Phosphatabspaltung ist besonders stark in Versuch 1 bei den therapeutisch errechneten Konzentrationen von $1.10^{-6}$ und $1.10^{-5}$. Es sind das die Konzentrationen, die auch die Milchsäurebildung aus Glykogen stark heruntergehen lassen. Eine Hemmung der Phosphatabspaltung bei mittleren Konzentrationen bzw. niedrigere Phosphatwerte als in stärkeren Verdünnungen und höheren Konzentrationen der Schlafmittel finden wir in einer Reihe von Versuchen, so z. B. beim Veronal (I), Phanodorm (VII), Rutonal (IX) und Barbitursäure XII in den Hundemuskelversuchen, ferner beim Veronal, Evipan (VIII) und Rutonal im Rindermuskelversuch. Die stärksten Steigerungen der Phosphatabspaltung (22%) sehen wir beim Evipan. Im übrigen übersteigen die P-Werte nur selten 15% gegenüber dem Kontrollversuch, desgleichen die Hemmungen.

Die prozentualen P-Abspaltungen in den Glyzerinphosphatversuchen sind wesentlich größer. Das dürfte vor allem damit zusammenhängen, daß die absoluten Werte für die P-Abspaltung nur niedrig sind, wie überhaupt der Skelettmuskel wie Versuche von Koch[3]) zeigten, Hexosediphosphat schneller hydrolysiert als Glyzerinphosphat. Wie in Hexosediphosphatversuchen finden wir auch hier ein starkes individuelles Verhalten der Muskulatur von verschiedenen Tieren. Das trifft jedoch nur für einzelne Barbitursäuren zu. Barbitursäure I, XI und XII entsprechen sich in ihren Wirkungen in beiden Fällen vollkommen. Im allgemeinen sind die Phosphatwerte gegenüber dem Kontrollversuch erniedrigt. Hin- und wieder finden wir erhöhte Phosphatwerte. Die stärksten Hemmungen beobachten wir meist nicht bei der höchsten Giftkonzentration, sondern bei stärkeren Verdünnungen.

[3]) Koch: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.

## Versuchserie II.

Die Einwirkung der Schlafmittel der Barbitursäuren auf die Phosphatasen der Niere ist einheitlicher als beim Skelettmuskel. Zu ersehen aus der Tabelle 3 und 4. Die Hexosediphosphatase der Niere wird in allen Fällen, falls überhaupt Einwirkungen feststellbar sind, in ihrer Wirksamkeit herabgesetzt. Die Hemmungen sind am geringsten beim Veronal (I), das lediglich in der Konzentration von $1.10^{-5}$ die Phosphatwerte erniedrigt. Die Barbitursäuren mit zyklischen Ringen sind weit stärker giftig, besonders gilt das für Phanodorm (VII) und Evipan (VIII). Die Hemmungen machen nur in wenigen Fällen mehr als 20% aus. Die Glyzerinphosphatase der Niere reagiert auf die Gifte grundsätzlich anders. Es werden hier nur Steigerungen der Phosphatabspaltung beobachtet. Am stärksten wirksam ist das Veronal (I). Die höchsten P-Werte liegen bei hohen Konzentrationen und in stärkeren Verdünnungen der Barbitursäuren. In mittleren Konzentrationen gehen die P-Werte stark herunter, jedoch nur hin und wieder unter die des Kontrollversuches. Der mittlere Konzentrationsbereich ist gegenüber den übrigen Konzentrationen erheblich schwächer wirksam.

---

## Versuchserie III.

Die Phosphatabspaltung durch Hexosediphosphat aus Lebergewebe verläuft in allen Fällen einheitlich. Es sind lediglich hemmende Einflüsse der Barbitursäuren vorhanden. Die Hemmungen sind zumeist sehr erheblich und betragen bis zu über 50%. Die maximale Hemmung tritt für die einzelnen Barbitursäuren und an den Lebern von verschiedenen Tieren bei wechselnden Konzentrationen auf. Am stärksten hemmend wirkt auch hier wie in den Nierenversuchen das Evipan (VIII).

Die Glyzerinphosphatase der Leber verhält sich abweichend von der Hexosediphosphatase. Die individuellen Schwankungen der Leber von verschiedenen Tieren sind besonders groß. Im großen und ganzen läßt sich sagen, daß die Phosphatabspaltung durch die Barbitursäuren hier stark angeregt wird. Stark erniedrigte Phosphatwerte beobachten wir vor allem beim Luminal (X) in Rinderleber, nicht aber in Kaninchenleber.

Tabelle 3 Niere: Hexosediphosphat

Versuch: Rind

| Versuchsanordnung | | mg % P | | mg % P-Abspaltung | | % P-Abspaltung | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Direkter Versuch | | 71 | 93 | — | — | — | — |
| Nullversuch | | 75 | 105 | — | — | — | — |
| Kontrollversuch | | 254 | 307 | 179 | 202 | 100 | 100 |
| I | $1.10^{-8}$ | 258 | 307 | 183 | 202 | 102 | 100 |
| | $1.10^{-7}$ | 250 | 295 | 175 | 190 | 98 | 94 |
| | $1.10^{-6}$ | 256 | 307 | 175 | 202 | 98 | 100 |
| | $1.10^{-5}$ | 216 | 286 | 141 | 181 | 79 | 89 |
| | $1.10^{-4}$ | 267 | 295 | 192 | 190 | 108 | 94 |
| | $1.10^{-3}$ | 267 | 295 | 192 | 190 | 108 | 94 |
| VII | $1.10^{-8}$ | 170 | 242 | 95 | 137 | 53 | 68 |
| | $1.10^{-7}$ | 190 | 286 | 115 | 181 | 64 | 89 |
| | $1.10^{-6}$ | 229 | 258 | 154 | 153 | 86 | 76 |
| | $1.10^{-5}$ | 200 | 276 | 125 | 171 | 70 | 85 |
| | $1.10^{-4}$ | 229 | 242 | 154 | 137 | 86 | 68 |
| | $1.10^{-3}$ | 222 | 307 | 147 | 202 | 82 | 100 |
| VIII | $1.10^{-8}$ | 235 | 276 | 160 | 171 | 89 | 85 |
| | $1.10^{-7}$ | 258 | 320 | 183 | 215 | 102 | 107 |
| | $1.10^{-6}$ | 216 | 286 | 141 | 181 | 79 | 89 |
| | $1.10^{-5}$ | 195 | 286 | 120 | 181 | 67 | 89 |
| | $1.10^{-4}$ | 250 | 258 | 175 | 153 | 98 | 76 |
| | $1.10^{-3}$ | 222 | 276 | 143 | 171 | 82 | 85 |
| IX | $1.10^{-8}$ | 267 | 267 | 192 | 162 | 108 | 80 |
| | $1.10^{-7}$ | 242 | 258 | 167 | 153 | 93 | 76 |
| | $1.10^{-6}$ | 211 | 286 | 136 | 181 | 76 | 89 |
| | $1.10^{-5}$ | 242 | 295 | 167 | 190 | 93 | 94 |
| | $1.10^{-4}$ | 229 | 346 | 154 | 241 | 86 | 119 |
| | $1.10^{-3}$ | 229 | 276 | 154 | 171 | 86 | 85 |
| X | $1.10^{-8}$ | 211 | 258 | 136 | 153 | 76 | 76 |
| | $1.10^{-7}$ | 258 | 307 | 183 | 202 | 102 | 100 |
| | $1.10^{-6}$ | 229 | 295 | 154 | 190 | 86 | 94 |
| | $1.10^{-5}$ | 229 | 295 | 154 | 190 | 86 | 94 |
| | $1.10^{-4}$ | 235 | 258 | 160 | 153 | 89 | 76 |
| | $1.10^{-3}$ | 242 | 235 | 167 | 130 | 93 | 64 |
| XI | $1.10^{-8}$ | 235 | 286 | 160 | 181 | 89 | 89 |
| | $1.10^{-7}$ | 242 | 286 | 167 | 181 | 93 | 89 |
| | $1.10^{-6}$ | 235 | 334 | 160 | 229 | 89 | 113 |
| | $1.10^{-5}$ | 229 | 295 | 154 | 190 | 86 | 94 |
| | $1.10^{-4}$ | 222 | 267 | 147 | 162 | 82 | 80 |
| | $1.10^{-3}$ | 216 | 276 | 141 | 171 | 79 | 85 |
| XII | $1.10^{-8}$ | 211 | 276 | 136 | 171 | 76 | 85 |
| | $1.10^{-7}$ | 258 | 307 | 183 | 202 | 102 | 100 |
| | $1.10^{-6}$ | 242 | 307 | 167 | 202 | 93 | 100 |
| | $1.10^{-5}$ | 250 | 295 | 175 | 190 | 98 | 94 |
| | $1.10^{-4}$ | 229 | 276 | 154 | 171 | 86 | 85 |
| | $1.10^{-3}$ | 267 | 258 | 192 | 153 | 108 | 76 |

Tabelle 4 Niere: Glyzerinphosphat

Versuch: Rind

| Versuchsanordnung | | mg % P | | mg % P-Abspaltung | | % P-Abspaltung | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Direkter Versuch | | 26 | 29 | — | — | — | — |
| Nullversuch | | 29 | 36 | — | — | — | — |
| Kontrollversuch | | 148 | 172 | 119 | 136 | 100 | 100 |
| I | $1.10^{-8}$ | 138 | 154 | 109 | 118 | 91 | 87 |
| | $1.10^{-7}$ | 178 | 195 | 149 | 158 | 125 | 117 |
| | $1.10^{-6}$ | 222 | 205 | 193 | 169 | 162 | 125 |
| | $1.10^{-5}$ | 163 | 195 | 134 | 159 | 113 | 117 |
| | $1.10^{-4}$ | 195 | 229 | 166 | 193 | 140 | 142 |
| | $1.10^{-3}$ | 190 | 229 | 161 | 193 | 135 | 142 |
| VII | $1.10^{-8}$ | 174 | 182 | 145 | 146 | 122 | 107 |
| | $1.10^{-7}$ | 167 | 190 | 138 | 154 | 116 | 113 |
| | $1.10^{-6}$ | 160 | 186 | 131 | 150 | 110 | 110 |
| | $1.10^{-5}$ | 160 | 182 | 131 | 146 | 110 | 107 |
| | $1.10^{-4}$ | 133 | 174 | 104 | 138 | 87 | 101 |
| | $1.10^{-3}$ | 163 | 195 | 134 | 159 | 113 | 117 |
| VIII | $1.10^{-8}$ | 154 | 174 | 125 | 138 | 105 | 101 |
| | $1.10^{-7}$ | 154 | 200 | 125 | 164 | 105 | 121 |
| | $1.10^{-6}$ | 178 | 190 | 149 | 154 | 125 | 113 |
| | $1.10^{-5}$ | 140 | 186 | 111 | 150 | 93 | 110 |
| | $1.10^{-4}$ | 133 | 178 | 104 | 142 | 87 | 104 |
| | $1.10^{-3}$ | 167 | 167 | 138 | 131 | 116 | 96 |
| IX | $1.10^{-8}$ | 195 | 200 | 166 | 164 | 140 | 121 |
| | $1.10^{-7}$ | 148 | 178 | 119 | 142 | 100 | 104 |
| | $1.10^{-6}$ | 157 | 200 | 128 | 164 | 108 | 121 |
| | $1.10^{-5}$ | 160 | 178 | 131 | 142 | 110 | 104 |
| | $1.10^{-4}$ | 170 | 186 | 141 | 150 | 118 | 110 |
| | $1.10^{-3}$ | 182 | 186 | 153 | 150 | 128 | 110 |
| X | $1.10^{-8}$ | 163 | 186 | 134 | 150 | 113 | 110 |
| | $1.10^{-7}$ | 174 | 205 | 145 | 169 | 122 | 125 |
| | $1.10^{-6}$ | 140 | 160 | 111 | 124 | 93 | 91 |
| | $1.10^{-5}$ | 142 | 167 | 113 | 131 | 95 | 96 |
| | $1.10^{-4}$ | 182 | 211 | 153 | 175 | 128 | 129 |
| | $1.10^{-3}$ | 216 | 174 | 187 | 139 | 157 | 101 |
| XI | $1.10^{-8}$ | 167 | 174 | 138 | 138 | 116 | 101 |
| | $1.10^{-7}$ | 216 | 195 | 181 | 159 | 157 | 117 |
| | $1.10^{-6}$ | 182 | 186 | 153 | 156 | 128 | 110 |
| | $1.10^{-5}$ | 160 | 167 | 131 | 131 | 110 | 96 |
| | $1.10^{-4}$ | 170 | 211 | 141 | 175 | 118 | 129 |
| | $1.10^{-3}$ | 200 | 222 | 171 | 186 | 144 | 137 |
| XII | $1.10^{-8}$ | 178 | 186 | 149 | 150 | 125 | 110 |
| | $1.10^{-7}$ | 154 | 186 | 125 | 150 | 105 | 110 |
| | $1.10^{-6}$ | 178 | 195 | 149 | 159 | 125 | 117 |
| | $1.10^{-5}$ | 167 | 186 | 138 | 150 | 116 | 110 |
| | $1.10^{-4}$ | 163 | 195 | 134 | 159 | 113 | 117 |
| | $1.10^{-3}$ | 178 | 195 | 149 | 159 | 125 | 117 |

Tabelle 5 Leber: Hexosediphosphat

Versuch 1: Rind Versuch 2: Kaninchen

| Versuchsanordnung | | mg % P | | mg % P-Abspaltung | | % P-Abspaltung | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Direkter Versuch | | 82 | 80 | — | — | — | — |
| Nullversuch | | 94 | 97 | — | — | — | — |
| Kontrollversuch | | 500 | 375 | 406 | 278 | 100 | 100 |
| I | $1.10^{-8}$ | 444 | 343 | 350 | 246 | 86 | 89 |
| | $1.10^{-7}$ | 462 | 333 | 368 | 236 | 90 | 85 |
| | $1.10^{-6}$ | 273 | 333 | 179 | 236 | 44 | 85 |
| | $1.10^{-5}$ | 364 | 343 | 270 | 246 | 66 | 89 |
| | $1.10^{-4}$ | 387 | 316 | 293 | 219 | 72 | 79 |
| | $1.10^{-3}$ | 400 | 300 | 306 | 203 | 75 | 73 |
| VII | $1.10^{-8}$ | 324 | 343 | 230 | 189 | 57 | 68 |
| | $1.10^{-7}$ | 444 | 333 | 350 | 211 | 86 | 76 |
| | $1.10^{-6}$ | 414 | 333 | 320 | 236 | 79 | 85 |
| | $1.10^{-5}$ | 462 | 344 | 368 | 211 | 90 | 76 |
| | $1.10^{-4}$ | 387 | 316 | 293 | 196 | 72 | 70 |
| | $1.10^{-3}$ | 364 | 300 | 270 | 203 | 66 | 73 |
| VIII | $1.10^{-8}$ | 414 | 300 | 320 | 203 | 79 | 73 |
| | $1.10^{-7}$ | 308 | 300 | 214 | 203 | 53 | 73 |
| | $1.10^{-6}$ | 267 | 286 | 173 | 189 | 43 | 68 |
| | $1.10^{-5}$ | 414 | 316 | 320 | 219 | 79 | 79 |
| | $1.10^{-4}$ | 343 | 300 | 249 | 203 | 61 | 73 |
| | $1.10^{-3}$ | 429 | 324 | 335 | 227 | 83 | 82 |
| IX | $1.10^{-8}$ | 300 | 308 | 206 | 211 | 51 | 76 |
| | $1.10^{-7}$ | 400 | 316 | 306 | 219 | 75 | 79 |
| | $1.10^{-6}$ | 462 | 286 | 368 | 189 | 90 | 68 |
| | $1.10^{-5}$ | 500 | 316 | 406 | 219 | 100 | 79 |
| | $1.10^{-4}$ | 480 | 364 | 386 | 267 | 95 | 96 |
| | $1.10^{-3}$ | 521 | 343 | 427 | 246 | 105 | 89 |
| X | $1.10^{-8}$ | 480 | 293 | 386 | 196 | 95 | 70 |
| | $1.10^{-7}$ | 400 | 343 | 306 | 246 | 75 | 89 |
| | $1.10^{-6}$ | 462 | 324 | 368 | 227 | 90 | 82 |
| | $1.10^{-5}$ | 500 | 353 | 406 | 256 | 100 | 92 |
| | $1.10^{-4}$ | 429 | 353 | 335 | 356 | 83 | 92 |
| | $1.10^{-3}$ | 462 | 316 | 368 | 219 | 90 | 79 |
| XI | $1.10^{-8}$ | 387 | 300 | 293 | 203 | 72 | 73 |
| | $1.10^{-7}$ | 333 | 316 | 239 | 219 | 59 | 79 |
| | $1.10^{-6}$ | 462 | 316 | 368 | 219 | 90 | 79 |
| | $1.10^{-5}$ | 400 | 364 | 306 | 267 | 75 | 96 |
| | $1.10^{-4}$ | 480 | 324 | 386 | 327 | 95 | 82 |
| | $1.10^{-3}$ | 300 | 343 | 306 | 246 | 75 | 89 |
| XII | $1.10^{-8}$ | 414 | 279 | 320 | 182 | 79 | 65 |
| | $1.10^{-7}$ | 414 | 286 | 320 | 189 | 79 | 68 |
| | $1.10^{-6}$ | 261 | 316 | 167 | 219 | 41 | 79 |
| | $1.10^{-5}$ | 324 | 324 | 230 | 227 | 57 | 82 |
| | $1.10^{-4}$ | 316 | 324 | 222 | 227 | 54 | 82 |
| | $1.10^{-3}$ | 364 | 333 | 270 | 236 | 61 | 85 |

Tabelle 6 Leber: Glyzerinphosphat

Versuch 1: Kaninchen Versuch 2: Rind Versuch 3: Rind

| Versuchsanordnung | | mg % P | | | mg % P-Abspaltung | | | % P-Abspaltung | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Direkter Versuch | | 62 | 53 | 56 | — | — | — | — | — | — |
| Nullversuch | | 80 | 60 | 71 | — | — | — | — | — | — |
| Kontrollversuch | | 136 | 105 | 148 | 56 | 45 | 77 | 100 | 100 | 100 |
| I | $1.10^{-8}$ | 163 | 111 | 170 | 83 | 51 | 99 | 145 | 113 | 128 |
| | $1.10^{-7}$ | 154 | 105 | 190 | 74 | 45 | 119 | 132 | 100 | 154 |
| | $1.10^{-6}$ | 167 | 102 | 205 | 77 | 42 | 134 | 137 | 93 | 134 |
| | $1.10^{-5}$ | 170 | 105 | 148 | 90 | 45 | 77 | 160 | 100 | 100 |
| | $1.10^{-4}$ | 182 | 102 | 138 | 102 | 42 | 67 | 185 | 93 | 87 |
| | $1.10^{-3}$ | 178 | 111 | 151 | 98 | 51 | 80 | 174 | 113 | 104 |
| VII | $1.10^{-8}$ | 154 | 114 | 170 | 74 | 54 | 99 | 132 | 120 | 128 |
| | $1.10^{-7}$ | 163 | 108 | 151 | 83 | 48 | 80 | 145 | 107 | 104 |
| | $1.10^{-6}$ | 170 | 102 | 151 | 90 | 42 | 80 | 160 | 93 | 104 |
| | $1.10^{-5}$ | 165 | 121 | 157 | 83 | 61 | 86 | 145 | 136 | 112 |
| | $1.10^{-4}$ | 157 | 181 | 142 | 77 | 21 | 71 | 137 | 47 | 92 |
| | $1.10^{-3}$ | 157 | 98 | 145 | 77 | 38 | 74 | 137 | 84 | 96 |
| VIII | $1.10^{-8}$ | 170 | 98 | 148 | 90 | 38 | 77 | 160 | 84 | 100 |
| | $1.10^{-7}$ | 167 | 114 | 157 | 87 | 54 | 86 | 155 | 120 | 112 |
| | $1.10^{-6}$ | 174 | 138 | 195 | 94 | 78 | 124 | 166 | 173 | 161 |
| | $1.10^{-5}$ | 134 | 95 | 140 | 94 | 35 | 69 | 166 | 78 | 89 |
| | $1.10^{-4}$ | 151 | 124 | 151 | 69 | 64 | 80 | 123 | 142 | 104 |
| | $1.10^{-3}$ | 167 | 102 | 138 | 87 | 42 | 67 | 155 | 93 | 87 |
| IX | $1.10^{-8}$ | 182 | 143 | 154 | 102 | 83 | 83 | 185 | 181 | 109 |
| | $1.10^{-7}$ | 170 | 102 | 167 | 90 | 42 | 96 | 160 | 93 | 124 |
| | $1.10^{-6}$ | 167 | 138 | 174 | 87 | 78 | 103 | 155 | 173 | 134 |
| | $1.10^{-5}$ | 182 | 138 | 145 | 102 | 78 | 74 | 185 | 173 | 96 |
| | $1.10^{-4}$ | 182 | 124 | 157 | 102 | 64 | 86 | 185 | 142 | 112 |
| | $1.10_{\varepsilon}$ | 167 | 102 | 145 | 87 | 42 | 74 | 155 | 93 | 96 |
| X | $1.10^{-8}$ | 167 | 89 | 145 | 87 | 29 | 74 | 155 | 64 | 96 |
| | $1.10^{-7}$ | 182 | 89 | 129 | 102 | 29 | 58 | 185 | 64 | 75 |
| | $1.10^{-6}$ | 174 | 108 | 151 | 94 | 48 | 80 | 166 | 107 | 104 |
| | $1.10^{-5}$ | 186 | 85 | 142 | 106 | 25 | 71 | 189 | 56 | 92 |
| | $1.10^{-4}$ | 182 | 91 | 129 | 102 | 31 | 58 | 185 | 68 | 75 |
| | $1.10^{-3}$ | 167 | 85 | 148 | 87 | 25 | 77 | 155 | 56 | 100 |
| XI | $1.10^{-8}$ | 145 | 117 | 167 | 65 | 57 | 96 | 116 | 126 | 124 |
| | $1.10^{-7}$ | 136 | 133 | 186 | 56 | 73 | 115 | 150 | 142 | 149 |
| | $1.10^{-6}$ | 133 | 128 | 140 | 53 | 68 | 69 | 95 | 131 | 89 |
| | $1.10^{-5}$ | 163 | 108 | 167 | 83 | 48 | 96 | 145 | 107 | 124 |
| | $1.10^{-4}$ | 170 | 138 | 186 | 90 | 78 | 115 | 160 | 173 | 149 |
| | $1.10^{-3}$ | 170 | 95 | 170 | 90 | 35 | 99 | 160 | 78 | 128 |
| XII | $1.10^{-8}$ | 170 | 128 | 200 | 90 | 68 | 129 | 160 | 151 | 167 |
| | $1.10^{-7}$ | 178 | 114 | 174 | 98 | 54 | 103 | 175 | 120 | 134 |
| | $1.10^{-6}$ | 167 | 95 | 174 | 87 | 35 | 103 | 155 | 78 | 134 |
| | $1.10^{-5}$ | 178 | 98 | 160 | 98 | 38 | 89 | 175 | 84 | 116 |
| | $1.10^{-4}$ | 178 | 133 | 186 | 98 | 73 | 115 | 175 | 162 | 149 |
| | $1.10^{-3}$ | 178 | 117 | 154 | 98 | 57 | 83 | 175 | 126 | 109 |

## Versuchserie IV.

In den letzten Versuchen wurde die Einwirkung der Barbitursäuren auf die Veresterung des anorganischen Phosphats geprüft und zwar in üblicher Weise durch Zusatz von Kaliumoxalat. Das Oxalat verhindert die Aufspaltung der gebildeten Hexosephosphorsäuren. Die Menge des anorganischen Phosphats, das durch die Gewebsphosphatesen zur Bildung der Zuckerphosphorsäure gebraucht wird, muß also abnehmen. Um die Ausschläge zu steigern, wurden den Versuchen bestimmte Mengen anorganischen Phosphats in Form von sekundärem Natriumphosphat zugegeben (300 mg % P). Wie aus den Versuchen der Tabelle 7 hervorgeht, lassen sich die Barbitursäuren nach ihrem Vermögen, die Veresterungsreaktion zu beschleunigen oder zu hemmen, in zwei Gruppen teilen. Auf der einen Seite stehen das Veronal (I) und die Barbitursäuren mit einer Zyklohexenylgruppe, das Phanodorm und das Evipan, auf der anderen Seite die Barbitursäuren mit Phenylgruppen. Die Vertreter der ersten Gruppe verschlechtern den Phosphatschwund, die der zweiten Gruppe dagegen verbessern ihn. Am stärksten hemmt das Evipan (VIII), am stärksten fördert das Prominal (XI). Das muß hervorgehoben werden, weil diese beiden Barbitursäureabkömmlinge am Stickstoff methyliert sind und trotz dieser chemischen Verwandtschaft sich genau entgegen gesetzt verhalten. Ihre Wirkungsweise wird durch die Art der zyklischen Seitenkette bestimmt.

Tabelle 7 Muskel: Oxalat - Phosphat

Versuch: Kaninchen

| Versuchsanordnung | | mg % P | mg % P-Abspaltung | % P-Abspaltung |
|---|---|---|---|---|
| Direkter Versuch | | 129 | — | — |
| Nullversuch | | 429 | — | — |
| Kontrollversuch | | 286 | 143 | 100 |
| I | $1.10^{-8}$ | 296 | 133 | 93 |
| | $1.10^{-7}$ | 286 | 143 | 100 |
| | $1.10^{-6}$ | 320 | 109 | 76 |
| | $1.10^{-5}$ | 320 | 109 | 76 |
| | $1.10^{-4}$ | 267 | 162 | 113 |
| | $1.10^{-3}$ | 286 | 143 | 100 |
| VII | $1.10^{-8}$ | 296 | 133 | 93 |
| | $1.10^{-7}$ | 286 | 143 | 100 |
| | $1.10^{-6}$ | 308 | 121 | 85 |
| | $1.10^{-5}$ | 396 | 133 | 93 |
| | $1.10^{-4}$ | 308 | 121 | 85 |
| | $1.10^{-3}$ | 308 | 121 | 85 |
| VIII | $1.10^{-8}$ | 276 | 153 | 107 |
| | $1.10^{-7}$ | 320 | 109 | 76 |
| | $1.10^{-6}$ | 308 | 121 | 85 |
| | $1.10^{-5}$ | 308 | 121 | 85 |
| | $1.10^{-4}$ | 296 | 133 | 93 |
| | $1.10^{-3}$ | 276 | 153 | 107 |
| IX | $1.10^{-8}$ | 286 | 143 | 100 |
| | $1.10^{-7}$ | 286 | 143 | 100 |
| | $1.10^{-6}$ | 250 | 179 | 125 |
| | $1.10^{-5}$ | 235 | 194 | 136 |
| | $1.10^{-4}$ | 242 | 187 | 131 |
| | $1.10^{-3}$ | 242 | 187 | 131 |
| X | $1.10^{-8}$ | 250 | 179 | 125 |
| | $1.10^{-7}$ | 250 | 179 | 125 |
| | $1.10^{-6}$ | 250 | 179 | 125 |
| | $1.10^{-5}$ | 242 | 187 | 131 |
| | $1.10^{-4}$ | 258 | 171 | 119 |
| | $1.10^{-3}$ | 258 | 171 | 119 |
| XI | $1.10^{-8}$ | 235 | 194 | 136 |
| | $1.10^{-7}$ | 235 | 194 | 136 |
| | $1.10^{-6}$ | 222 | 207 | 145 |
| | $1.10^{-5}$ | 205 | 224 | 157 |
| | $1.10^{-4}$ | 235 | 194 | 136 |
| | $1.10^{-3}$ | 235 | 194 | 136 |
| XII | $1.10^{-8}$ | 222 | 207 | 145 |
| | $1.10^{-7}$ | 235 | 194 | 136 |
| | $1.10^{-6}$ | 242 | 187 | 131 |
| | $1.10^{-5}$ | 235 | 194 | 136 |
| | $1.10^{-4}$ | 235 | 194 | 136 |
| | $1.10^{-3}$ | 216 | 213 | 149 |

## Zusammenfassung.

Es wurde die Einwirkung einer Reihe von Barbitursäuren mit zyklischen Gruppen auf die Abspaltung von anorganischem Phosphat aus Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat durch Skelettmuskel, Niere und Leber untersucht, ferner die Phosphatveresterung durch Skelettmuskelgewebe. Die Phosphatasen der drei Organe sprechen auf die Gifte in verschiedener Weise an. Die Hexosediphosphatase der Leber und der Niere werden in ihrer Wirksamkeit herabgesetzt, die des Muskels dagegen mit Ausnahme des Prominals (XI) und der Phenylpropylbarbitursäure dagegen gesteigert. Die Glyzerinphosphatase der Niere und Leber wird in ihrer Wirkung gefördert, die des Muskels dagegen mit Ausnahme des Rutonals (IX) und Luminals (X) geschädigt. Die Phosphatveresterung wird durch Veronal (I), die Zyklohexenylverbindung Phanodorm (VII) und Evipan (VIII) gehemmt, durch die Phenylbarbitursäuren dagegen stark gefördert.

## Lebenslauf.

Am 6. 2. 1908 wurde ich, Fritz Röhle, zu Hagen geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule kam ich auf die Oberrealschule zu Hagen, die ich 1928 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ostern 1929 begann ich mein zahnärztliches Studium in Marburg, wo ich auch mein Physikum bestand und setzte dann meine Studien in Münster fort; hier bestand ich im Herbst 1933 das Staatsexamen.